





Use of etoperidone in parkinsonism and in other extrapyramidal syndromes characterized by tremors

Patent number: DE2720194
Publication date: 1977-11-24
Inventor: SILVERSTRINI BRUNO
Applicant: ACRAF
Classification:
- international: A61K31/495
- european: A61K31/495
Application number: DE19772720194 19770505
Priority number(s): IT19760049321 19760505

Also published as:

 US4132791 (A)
 JP53003535 (A)
 BE854281 (A)
 IT1073639 (B)

Abstract not available for DE2720194

Abstract of corresponding document: **US4132791**

Treatment of tremors in Parkinsonism and in other extrapyramidal syndromes by administering an amount of trazodone of the formula AND OF ETOPERIDONE OF THE FORMULA: IN THE RANGE OF ABOUT 25 MG. TO 100 MG. THREE TIMES A DAY.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/495

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



DT 27 20 194 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 20 194

21

Aktenzeichen:

P 27 20 194.1

22

Anmeldetag:

5. 5. 77

43

Offenlegungstag:

24. 11. 77

31

Unionspriorität:

32 33 31

5. 5. 76 Italien 49321 A-76

54

Bezeichnung:

Verwendung von Trazodon und Etoperidon zum Behandeln des Parkinson-Tremors und anderer extrapyramidaler Syndrome

71

Anmelder:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco, A.C.R.A.F. S.p.A., Rom

74

Vertreter:

Ruschke, H., Dr.-Ing.; Ruschke, O., Dipl.-Ing.; Ruschke, H.E., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 1000 Berlin u. 8000 München

72

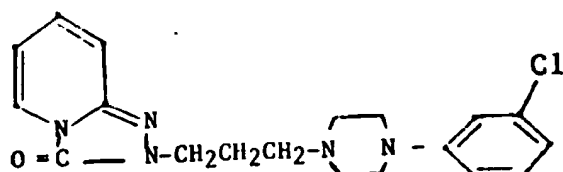
Erfinder:

Silverstrini, Bruno, Rom

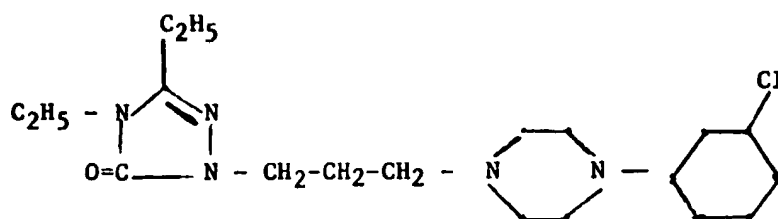
DT 27 20 194 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Trazodon und Etoperidon zum Behandeln des Parkinson-Tremors und anderer extra-pyramidaler Syndrome durch Verabreichung von Trazodon der Formel



und von Etoperidon der Formel



in einer Menge innerhalb des Bereiches von etwa 25 bis etwa 100 mg dreimal täglich an Menschen, die unter der Parkinson-Krankheit leiden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trazodon und das Etoperidon dreimal täglich in einer Menge von 25 bis 100 mg oral an einen erwachsenen Menschen, der unter der Parkinson-Krankheit leidet, verabreicht werden.

709847/0882

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trazodon und das Etoperidon in einer Menge von 25 bis 50 mg subkutan oder intramuskulär an einen unter der Parkinson-Krankheit leidenden erwachsenen Menschen verabreicht werden.

- . -

1 BERLIN 33

Augusta-Viktoria-Straße 65
Pat.-Anw. Dr. Ing. Ruschke
Pat.-Anw. Dipl.-Ing.
Olaf Ruschke

Telefon: 030 / 8 26 38 65
8 26 44 61

Postcheckkonto:
Berlin West 7494-108
Bankkonto:
Bank f. Handel u. Industrie
Depositenkasse 32
Berlin 33
Teplitzer Straße 42
Kto.: 5 804 723

Telegramm-Adresse:

Quadratur Berlin

TELEX: 1 83 786

Dr. RUSCHKE & PARTNER

PATENTANWÄLTE

BERLIN - MÜNCHEN

3 2770194

8 MÜNCHEN 60

Pienzenauerstraße 2

Pat.-Anw. Dipl.-Ing.
Hans E. Ruschke

Telefon: 089 / 98 03 24
88 72 58
089 / 8 48 28 58

Postcheckkonto:
München 662 77

Bankkonto:
Dresdner Bank
München
Dep.-Kasse Leopoldstraße
Kto.: 4 623 757

Telegramm-Adresse:

Quadratur München

TELEX: 5 22 767

A 1628

Anmelder: Aziende Chimiche Riunite Angelini/ A. C. R. A. F.

S. p. A.

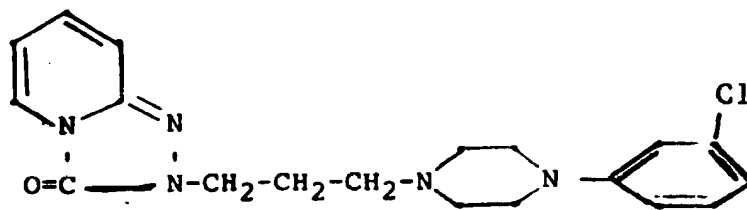
Viale Amelia 70, R o m / Italien

Verwendung von Trazodon und Etoperidon zum Behandeln des
Parkinson-Tremors und anderer extra-pyramidalen Syndrome

09847/CBR

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung für zwei bekannte Arzneimittel, nämlich die Verbindungen mit den Gattungsnamen "Trazodon" und "Etoferidon", für die Behandlung des Parkinson-Tremors und anderer extra-pyramidaler Syndrome bei Menschen.

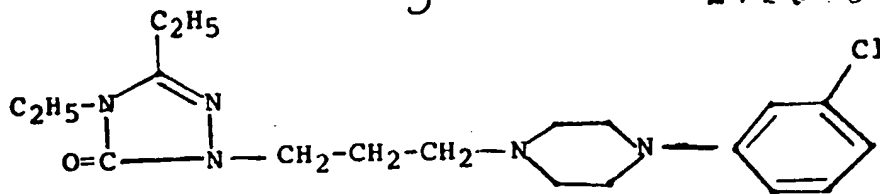
Bei Trazodon handelt es sich um die Verbindung 2-[3-[4-(m-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-triazolo[4,3-2]-pyridin-3(2H)-on. Diese Verbindung hat die Strukturformel:



Trazodon ist in der US-Patentschrift 3 381 009 und in der japanischen Patentschrift 555 140 beschrieben, in denen seine pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften seiner beruhigenden, hypotensiven und analgetischen Wirkung zugeschrieben werden. In der US-Patentanmeldung Nr. 608 690 ist die Verwendung von Trazodon für die Behandlung von akuten Gefäßerkrankungen, wie z. B. des Schlaganfalls, beschrieben.

Bei Etoferidon handelt es sich um die Verbindung 3H-1,2,4-Triazol-3-on-2[3-[4-(m-chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-4,5-diäthyl-2,4-dihydro. Diese Verbindung hat die Strukturformel:

709847/088



Etoperidon ist in der US-Patentschrift 3 857 845 beschrieben, in der die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften dieses Arzneimittels seinen beruhigenden, hypotensiven und analgetischen Wirkungen zugeschrieben werden. Etoperidon, das früher auch als "Clobradon" bezeichnet wurde, wird derzeit in der Therapie als psychotropes Mittel verwendet, wobei das Hauptgebiet seiner Anwendung primäre oder sekundäre depressive Zustände und depressive Angstzustände sind.

Die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildende neue therapeutische Anwendung der vorstehend genannten beiden bekannten Arzneimittel betrifft die Antitremoraktivität der beiden Verbindungen beim Parkinsonismus und bei anderen extrapyramidalen Syndromen. Diesbezüglich darf daran erinnert werden, daß verschiedene neurologische Syndrome, z. B. die Parkinson'sche Krankheit, sowohl durch eine Muskelhypertonie als auch durch einen Tremor (Zittern) charakterisiert sind. Durch Trazodon und Etoperidon wird die zweite dieser beiden Hauptkomponenten des Parkinson'schen Syndroms gemildert. Die Antitremoraktivität der oben genannten Verbindungen wurde sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren beobachtet, was über-

rascherdist und bisher nicht bekannt war. Man muß nämlich allgemein berücksichtigen, daß die neurologischen Störungen, welche den Parkinsonismus charakterisieren, durch ein verändertes Verhältnis zwischen den Neurotransmittern Acetylcholin und Dopamin in den Basal-Ganglien mit einer cholinergischen Dominanz hervorgerufen werden. Nach der klassischen Theorie müßte ein adrenolytisches Arzneimittel die Parkinson'schen Symptome verstärken und nicht einige von ihnen heilen. Folgerichtig beruht die Therapie auf der Verwendung von anticholinergischen Arzneimitteln oder solchen Arzneimitteln, die (nach einem anderen Wirkungsmechanismus) die Aktivität von dopaminergischen Neurosen, wie z. B. Dopamin-Vorläuferverbindungen und Amantadin, potenzieren. Dies ist aus den folgenden vier Literaturstellen bekannt:

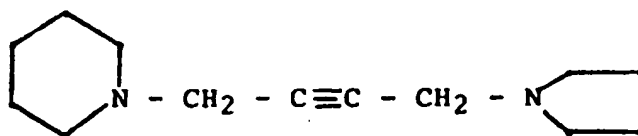
1. R. S. Schwab, A. C. England, D. C. Poskanzor und R. R. Young, "Amantadine in the treatment of Parkinson disease", "J. Am. Med. Ass." 208, 1168 (1969).
2. H. L. Klawans, "The pharmacology of parkinsonisms (a review)", "Dis. Nerv. Syst.", 29, 805 (1968).
3. A. Mancinella, E. Bartolucci und P. De Candia, "La malattia di Parkinson: considerazioni terapeutiche e riabilitative", "Clin. Ter.", 74, 83 (1975).
4. R. M. Pinder, "The pharmacotherapy of Parkinsonism", "Progress in Medical Chemistry". Ed. G. P. Ellis und

G. B. West, Bd. 9, Teil 2, S. 191 bis 274, Butterworth,
London 1972.

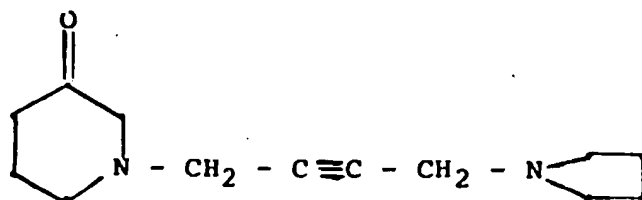
Die vorliegende Untersuchung von Trazodon und Etoferidon beruht auf einer anderen Hypothese. Insbesondere wurde, unter voller Berücksichtigung der Bedeutung der cholinergischen Mitwirkung bei der Entstehung des Tremors, die Hypothese aufgestellt, daß eine adrenergische Vermittlung ebenfalls von primärer Bedeutung ist. Diese Hypothese wird durch verschiedene klinische und experimentielle Beobachtungen gestützt. Es ist klinisch bekannt, daß dopaminergische oder adrenergische Verbindungen, wie 1-Dopa und Amantadin, Tremor als Nebenwirkung hervorrufen können. Obgleich diese Substanzen mit Sicherheit gegen ein Steifwerden wirksam sind, zeigen diese Beobachtungen, daß der Tremor und das Steifwerden eine verschiedene Neurotransmitter-Basis haben.

Auf dem experimentellen Sektor konnte gezeigt werden, daß durch Verwendung von adrenergischen Substanzen, wie Clonidin, bei Versuchstieren ein Tremor erzeugt werden kann. Die Clonidin-Dosen, die einen offensichtlichen Tremor hervorrufen, liegen innerhalb des Bereiches von 10 bis 15 mg/kg s.c. Der durch Clonidin induzierte Tremor wird durch Trazodon und Etoferidon inhibiert (gehemmt). Außerdem konnte auch gezeigt werden, daß

selbst ein Tremor, der durch Tremorin mit der Formel



und Oxotremorin mit der Formel



bei denen es sich um cholinergische Mittel handelt, hervorgerufen wird, ebenfalls durch Trazodon und Etoperidon inhibiert (gehemmt) wird.

Das bei diesen Versuchen angewendete Verfahren und die Ergebnisse, die bei der Untersuchung der Antitremoraktivität bei Tieren erzielt wurden, waren wie folgt:

Die Versuche wurden mit CF₁-Mäusen mit einem Gewicht von 25 bis 30 g und mit Kaninchen mit einem Gewicht von 2 bis 3 kg durchgeführt. Es wurden Tiere beiderlei Geschlechts verwendet und die Ergebnisse wurden miteinander vereinigt, da keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren festgestellt wurden.

Die Produkte wurden für die Verabreichung auf intravenösem

Wege in physiologischer Kochsalzlösung und für die Verabreichung auf anderen Wegen in destilliertem Wasser gelöst. Alle nachfolgend angegebenen Dosen beziehen sich auf die Salze.

Oxotremorin und Clonidin wurden subkutan in Dosen von 1 bzw. 12,5 mg/kg verabreicht. Trazodon und Etoperidon wurden intraperitoneal 30 min vor dem Oxotremorin oder Clonidin verabreicht.

Die Wirkungen auf den durch Nicotin induzierten Tremor wurden untersucht durch Verabreichung von Nicton (1 mg/kg) und Trazodon oder Etoperidon auf intravenösem Wege; der Antagonist wurde 5 min vor dem Nicton indiziert.

Die die Wirkungen der Arzneimittel aufzeichnenden Personen waren über die durchgeführten Behandlungen nicht unterrichtet. Für die statistische Bewertung der Ergebnisse wurde ein Studententest (ein t-Test) angewendet.

Für die Aufzeichnung des durch Oxotremorin induzierten Tremors wurde eine geringfügig modifizierte Ausführungsform des Verfahrens von Everett angewendet. Gruppen zu drei Mäusen wurde 1 mg/kg Oxotremorin subkutan injiziert und sie wurden in 15 cm x 39 cm x 25 cm große Perspex-Käfige gesetzt. Die Tiere

hatten während des Versuchs keinen Zugang zu Futter oder Wasser. Jede Maus wurde in Zeitabständen von 10 min 60 min lang auf das Auftreten des Tremors beobachtet. Ein auftretender Tremor wurde unter Anwendung des in der folgenden Tabelle I angegebenen Bewertungssystems festgestellt.

Tabelle

Bewertung des Tremors, Salivation und Piloerektion bei Mäusen

Bewer- tung	Tremor	Salivation (Speichelabsonderung)	Piloerektion (Aufrichtung der Haare)
0	fehlt	fehlt	fehlt
1	schwach	Speichel zwischen den Zähnen	Kopf und Nacken
2	mäßig	Speichel um den Mund herum	Kopf, Nacken und Schulterbereich
3	ausgeprägt	Speichel bis zu den Ohren	wie oben + mittlere Körperbereich
4	sehr stark	Speichel auch auf dem Rück- ken des Tieres	insgesamt

Der durch Clonidin induzierte Tremor wurde wie folgt untersucht:

Gruppen zu drei Mäusen wurden 12,5 mg/kg Clonidin injiziert und dann wurden sie in 15 cm x 29 cm x 24 cm große Perspex-Käfige gesetzt. Während des Versuchs hatten die Tiere keinen Zugang zu Futter oder Wasser. Jede Maus wurde auf das Auftreten des Tremors hin 60 min lang beobachtet. Die Beobachtungen wurden in 5 min-Zeitabständen innerhalb der ersten 30 min und in 10 min-

Zeitabständen danach durchgeführt. Der Tremor und die Piloerektion wurden unter Anwendung des in der obigen Tabelle angegebenen Bewertungssystems bewertet.

Der durch Nicotininduzierte Tremor wurde wie folgt untersucht:

Für jeden Versuch wurden Gruppen mit 4 Kaninchen verwendet.

Der Tremor wurde wie von Bovet und Longo angegeben bewertet.

Versuchsergebnisse

Durch Oxotremorin induzierter Tremor und Speichelabsonderung

In der folgenden Tabelle II sind die Wirkungen der Arzneimittel bei der Untersuchung des mit Oxotremorin induzierten Tremors und der Speichelabsonderung zusammengefaßt.

Abgesehen von Pyrilamin, PCPA und 5-HTP inhibierten alle Arzneimittel den durch Oxotremorin induzierten Tremor. Die Speichelabsonderung andererseits wurde nur durch Atropin und Imipramin, zwei Arzneimittel mit definierten anticholinergischen Eigenschaften, inhibiert. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die niedrige Dosis des Imipramin nur den Tremor inhibierte, während die höhere Dosis sowohl den Tremor als auch die Speichelabsonderung inhibierte, wobei seine Wirkung auf den Tremor noch ausgeprägter ist.

Tabelle II

Wirkungen einiger Arzneimittel auf den durch Oxotermorin
induzierten Tremor und die Speichelabsonderung

Arzneimittel	Dosis in mg/kg i.p.	Anzahl der Mäuse	Prozentsatz der Änderung gegenüber den Kontrolltieren	
			Tremor	Speichelabsonderung
Atropin	0,4	12	-30 ¹⁾	-42 ³⁾
	0,8	12	-73 ³⁾	-87 ³⁾
Pyrilamin	12,5	12	0	+6
Dibenzylin	6,2	12	-14	-5
	12,5	12	-46 ³⁾	-12
PCPA	150	12	-2	+11
5-HTP	100	12	-12	0
Imipramin	12,5	12	-52 ³⁾	-10
	25	12	-93 ³⁾	-20 ¹⁾
Trazodon	12,5	12	-36 ²⁾	0
	25	12	-87 ³⁾	-10
Etoperidon	12,5	12	-29 ¹⁾	
	25	12	-81 ³⁾	

1) 2) und 3) deutlich unterschieden von den Kontrolltieren bei
P < 0,05; < 0,01 bzw. < 0,001.

Durch Clonidin induzierter Tremor und Piloerektion

Die Wirkungen der Arzneimittel bei der Untersuchung des durch
Clonidin induzierten Tremors und der Piloerektion sind in der folgen-
den Tabelle III angegeben.

Der Tremor und die Piloerektion wurden durch Dibenzylin, Trazodon und Etoperidon inhibiert. Diese Arzneimittel hatten bei beiden Dosierungsmengen eine größere Inhibierungswirkung auf die Piloerektion als auf den Tremor. Andererseits potenzierten bei den angewendeten höheren Dosen sowohl Atropin als auch Imipramin den Tremor, ohne die Piloerektion zu beeinflussen. Pyrilamin, PCPA und 5-HTP hatten keinen Einfluß auf den Tremor oder die Piloerektion.

Tabelle III

Wirkungen einiger Arzneimittel auf den durch Clonidin induzierten Tremor und die Piloerektion

Arzneimittel	Dosis in mg/ kg i.p.	Anzahl der Mäuse	Prozentsatz der Änderung in bezug auf Vergleichstiere	
			<u>Tremor</u>	<u>Piloerektion</u>
Atropin	0,4	6	+5	0
	0,8	8	+19 ¹⁾	+ 7
Pyrilamin	12,5	6	+5	0
Dibenzylin	6,2	8	-7	-48 ⁴⁾
	12,5	8	-37 ⁴⁾	-75 ⁴⁾
PCPA	150	6	+5	- 7
5-HTP	100	6	0	- 8
Imipramin	12,5	8	+13	0
	25	8	+18 ²⁾	- 6
Trazodon	12,5	8	-22 ¹⁾	-31 ³⁾
	25	8	-38 ⁴⁾	-54 ⁴⁾
Etoperidon	12,5	8	-17 ¹⁾	
	25	8	-24 ³⁾	

1) 2) 3) und 4) deutlich verschieden von den Vergleichstieren bei $P < 0,05$; $< 0,02$; $< 0,01$ bzw. $< 0,001$.

Durch Nicotin induzierter Tremor

Trazodon und Etoferidon inhibierten den durch Nicotin induzierten Tremor. Die niedrigsten wirksamen Dosen waren 5 bzw. 2,5 mg/kg.

Da Trazodon und Etoferidon frei von anticholinergischen Wirkungen sind, dagegen eine starke adrenolytische Wirkung aufweisen, wird ihre Antitremoraktivität ihren adrenolytischen Eigenschaften zugeschrieben.

Trazodon und Etoferidon stellen adrenolytische Agentien dar. Dies ist angegeben in einem Artikel über Trazodon, der von B. Silvestrini et al in "Int. J. Neuropharmacol.", 1968, 7, 587-599, publiziert worden ist, und in einem anderen Artikel über Etoferidon, der demnächst von R. Lisciani, A. Baldini, G. De Feo und B. Silvestrini unter dem Titel "Pharmacological investigation on Etoferidone, A new psychotropic agent", veröffentlicht wird.

Zahlreiche klinische Versuche mit Trazodon und Etoferidon, die für die Behandlung von Depressionen und anderen mentalen Erkrankungen von Menschen verwendet wurden, haben gezeigt, daß sie gut verträglich sind.

Infolge-dessen wurde eine Untersuchung mit diesen Arzneimitteln für die Behandlung von extrapyramidalen Syndromen, die durch Tremor charakterisiert sind, durchgeführt. Die Dosierung des Trazodons und Etoperidons betrug 3 mal täglich eine 50mg-Kapsel nach den Mahlzeiten. Dies war auch die geeignete tägliche Dosis für die Behandlung des begleitenden psychopathologischen Zustandes, der bei allen Patienten vorlag. Die Diagnose der Parkinson'schen Krankheit erfolgte nach den üblichen medizinischen Kriterien, wie sie in medizinischen Lehrbüchern zu finden sind. Mit den Patienten wurde keine andere Therapie durchgeführt, während Trazodon und Etoperidon getestet wurden. Die Wirkungen der Arzneimittel auf den Tremor wurden wie folgt festgestellt:

- graphische Aufzeichnung des Tremors mittels eines Acoelerometers,
- tägliche klinische Beobachtung,
- Zeichnungstest,
- Handschreibtest.

Die Aufzeichnung des Tremors erfolgt mit einem piezoelektrischen Accelerometer, der an dem Zeigefinger der stärker beeinträchtigten Hand befestigt war. Nach der Verstärkung wurde das Signal zusammen mit dem ECG auf das Aufzeichnungssystem eines Polygraphen übertragen.

Der Patient wurde in einen akustisch isolierten Raum gebracht;

der Arm wurde in eine Standardposition gebracht, um die Beurteilung jeder Veränderung des Tremors zu ermöglichen und irgendwelche Artefakte auszuschalten.

Dieses Verfahren eignet sich insbesondere für die Bewertung der Sofortwirkung der Arzneimittel. In diesem Falle bestanden die Aufzeichnungszeiten aus einer Grundperiode von 10 min und nachfolgenden 3 min-Perioden jeweils 10, 36 und 60 min nach der Verabreichung.

Die Bewertung der Zeichnungen erfolgte durch Berechnung der durchschnittlichen Amplituden in Intervallen von 1 min. Die Amplitude in den Zeitabständen von 10, 36 und 60 min wurde mit derjenigen unter den Grundbedingungen verglichen, wobei die Signifikanz mit dem Studenten -t-Test berechnet wurde.

Die klinische Beobachtung und der Handschreibtest und der Zeichnungstest eignen sich besser für die Bewertung der Wirkung des Arzneimittels nach wiederholten Verabreichungen. In diesem Falle wurden Tests vor der Verabreichung des Arzneimittels, nach 1-wöchiger, 2-wöchiger und 4-wöchiger Behandlung durchgeführt. Der Tremor wurde wie folgt bewertet:

Verschlechterung = 3, unverändert = 2, Verbesserung = 1,

Verschwinden des Tremors = 0.

Die mit diesem Verfahren mit 2 Gruppen von Patienten, von denen die eine Gruppe mit dem Produkt und die andere mit einem Placebo behandelt wurde, gesammelten Daten wurden unter Anwendung des Studenten-t-Tests und/oder des Pearson's X^2 -Tests statistisch analysiert. Die dabei erhaltenen therapeutischen Ergebnisse, die nachfolgend zusammengefaßt sind, waren günstig.

Es wurde ein klinischer Test mit 13 Patienten durchgeführt, die an dem Parkinson-Tremor litten. Die Dauer der Behandlung betrug 10 Tage. Bei 10 von 13 Patienten waren die therapeutischen Ergebnisse gut, wobei der Tremor fast vollständig verschwunden war. In zwei Fällen waren die therapeutischen Wirkungen schwach und in einem Falle hatte das Trazodon praktisch keine Wirkung. Selbst wenn die Untersuchung mit einer kleineren Anzahl von Patienten durchgeführt wurde, waren die erzielten Ergebnisse so gut, daß sie den Schluß stützen, daß Trazodon ein selektives Arzneimittel für die Behandlung des Parkinson-Tremors darstellt.

Das Etoperidon wurde wie folgt untersucht:

Es wurde ein durch Doppelt-Blind-Placebo kontrollierter klinischer Überkreuz-Test mit einer Gruppe von 10 Patienten (7 männliche und 3 weibliche Patienten) durchgeführt, die an dem Parkinsonismus litten und deren Alter innerhalb des Bereiches von 60

bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 64 Jahre) lag. Die Reihenfolge, in der die Produkte (Etoperidon und Placebo) verabreicht wurden, war willkürlich. Die Dauer der Behandlung mit jedem Produkt betrug 2 Wochen. Das Placebo wurde in identischen Kapseln und mit der gleichen Dosierung wie das untersuchte Arzneimittel verabreicht. Täglich wurde eine sorgfältige klinische Überprüfung durchgeführt und die Verbesserung in bezug auf die neurologische Symptomatologie wurde nach Beendigung der Behandlung unter Anwendung der folgenden Bewertungsskala festgestellt: "Null - schwach - mäßig- gut".

Bei 9 von 10 Patienten wurde eine Verbesserung während der Behandlung mit Etoperidon in bezug auf den Tremor und in bezug auf jeden anderen Typ einer abnormalen spontanen Bewegung, die vorhanden sein kann (ozulogyrische Krisis, Bewegung des Kopfes und dgl.), festgestellt. Die Verbesserung wurde vom 4. bis 5. Tage an beobachtet und nach Beendigung der Behandlung war die klinische Gesamtbewertung in 5 Fällen "mäßig" und in 4 Fällen "gut". Andererseits wurde keine therapeutische Wirkung auf das Steifwerden und die Akinesie beobachtet, die bekannt dafür sind, daß sie auf die traditionellen Antiparkinson-Arzneimittel gut ansprechen.

Bei 4 von 10 Patienten wurde eine Verbesserung während der Behandlung mit dem Placebo festgestellt ("schwach" in einem Falle, "mäßig" in 3 Fällen). In der nachfolgenden Tabelle VI sind die erzielten Ergebnisse zusammengefaßt und statistisch analysiert, wobei zu berücksichtigen ist, daß verwandete Proben untersucht wurden.

Tabelle IV

	<u>Etoperidon</u>	
	null oder schwach	mäßig oder gut
Placebo	mäßig oder gut 0	3
	null oder schwach 1	6
Mc Nemar-Test	P(ein Ende = 0,016)	

Etoperidon wurde in Dosen innerhalb des Bereiches von 25 bis zu 100 mg dreimal täglich bei oraler Verabreichung untersucht. Es wurde gefunden, daß die Dosis von 50 mg die zweckmäßigste ist. Das Arzneimittel wurde vorzugsweise nach den Mahlzeiten verabreicht. Die allgemeine Kenntnis der Pharmaco-Kinetik des Arzneimittels und die Kenntnis bezüglich der Äquivalenz zwischen den verschiedenen Arten der Verabreichung deuten eindeutig darauf hin, daß die Antitremoraktivität durch subkutane oder intramuskuläre Injektion von 25 bis 50 mg erzielt werden kann.

Das mittlere Körpergewicht der Patienten betrug etwa 70 kg. Deshalb lag die wirksame Dosis des Arzneimittels in dem Bereich von 0,7 mg/kg dreimal täglich bei oraler Verabreichung.

Was die Dosis anbetrifft, so sei darauf hingewiesen, daß die gegen Trimor wirksamen Dosen den bei der Therapie von mentalen Zuständen angewendeten niedrigen Durchschnittsdosen entsprechen. In diesem Zusammenhang sei betont, daß das Etoperidon ursprünglich als psychotherapeutisches Mittel mit einer antidepressiven Aktivität entwickelt wurde und daß die Dosen innerhalb des Bereiches von 25 bis 50 mg 3mal täglich bei oraler Verabreichung bei schwachen Zuständen und bis zu 100 bis 150 mg dreimal täglich bei oraler Verabreichung in schwereren Fällen der Depression lagen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die vorstehend wiedergegebenen Beobachtungen und die vorstehend beschriebenen Untersuchungen zeigen, daß Trazodon und Etoperidon in der Lage sind, den extrapyramidalen Tremor zu inhibieren (zu hemmen). Dies war weder aufgrund der bisherigen allgemeinen Kenntnisse (man hatte nämlich bisher angenommen, daß mit anticholinergischen oder adrenergischen Arzneimitteln, nicht jedoch mit adrenolytischen Arzneimitteln, wie Trazodon und Etoperidon, eine Antiparkinson-Wirkung erzielt werden kann) noch aufgrund der bisherigen Verwendung von Etoperidon vorhersehbar.